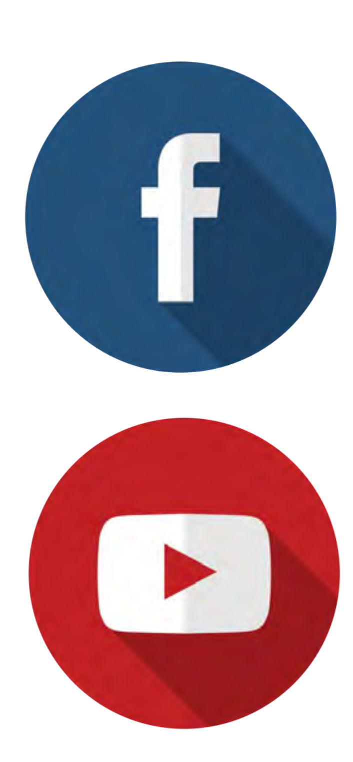
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful





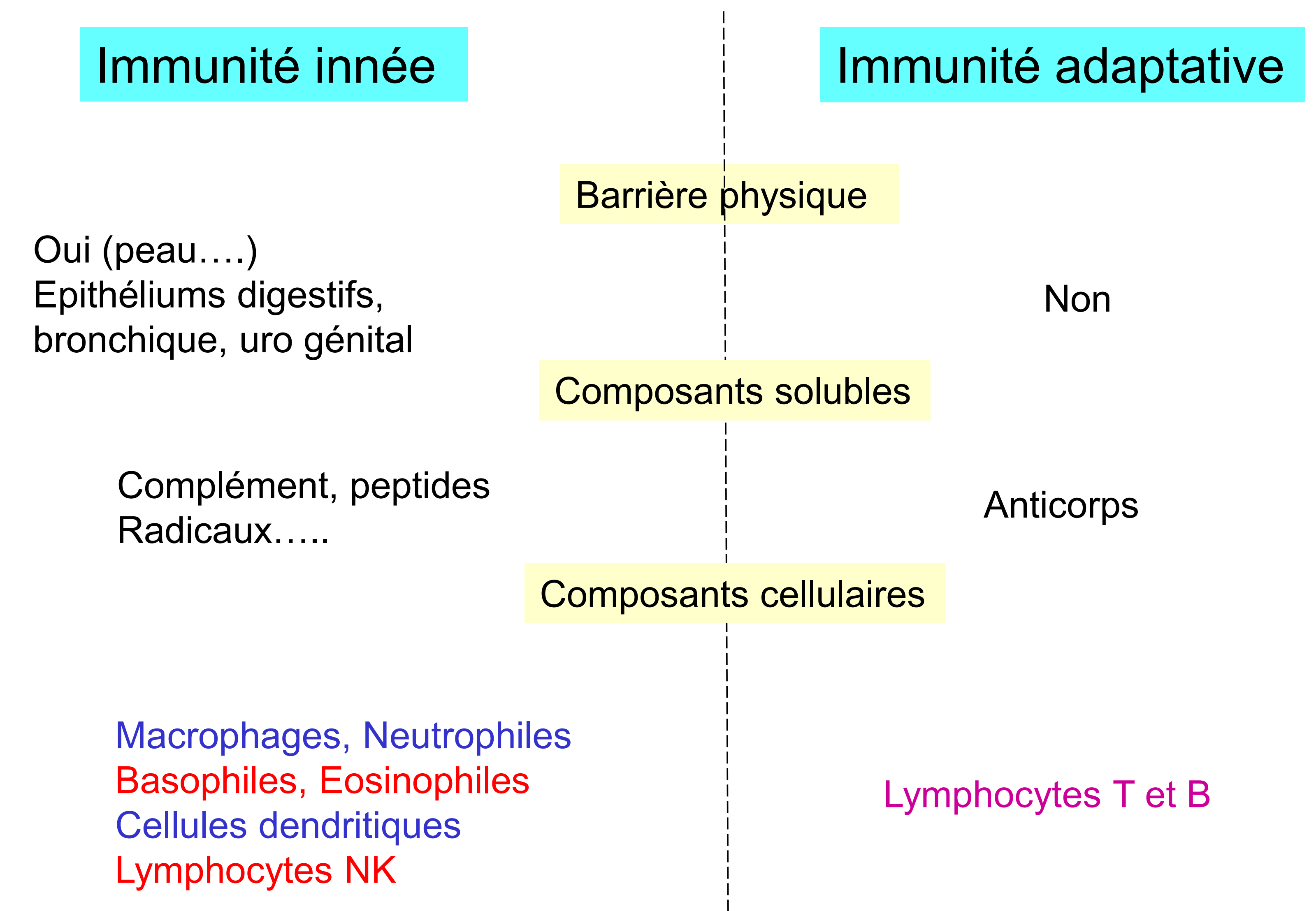


LES COMPOSANTS DE L'IMMUNITE INNEE

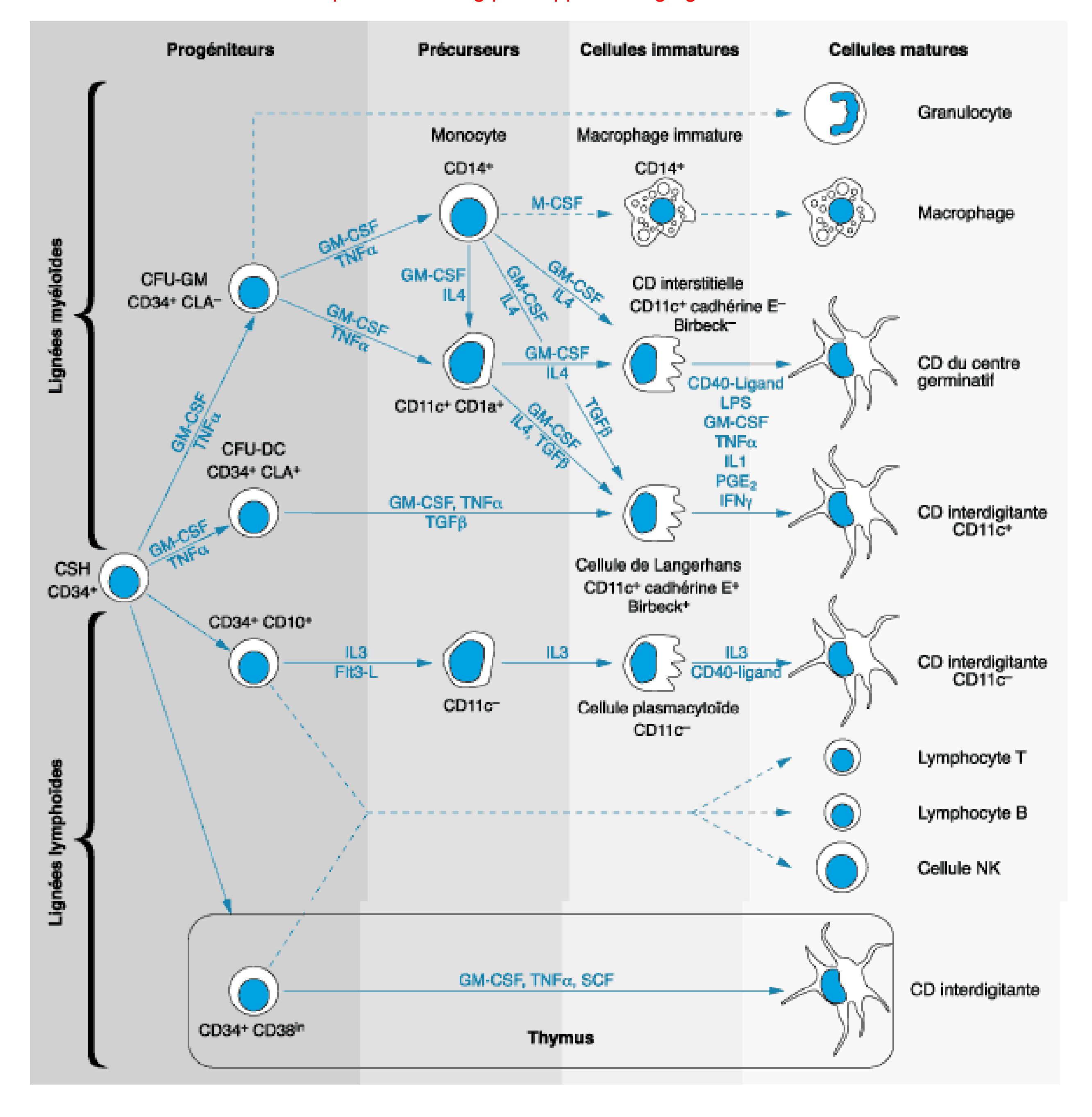
Prof. M GHAFFOR
Laboratoire d' Immunologie – Faculté de Médecine d'Alger
Laboratoire Central de Biologie Médicale – CHU Béni-Messous- Alger
Email: medecine.3a@gmail.com

L'immunité innée est une réponse immédiate qui survient chez tout individu en l'absence d'immunisation préalable

Reconnaître localement et rapidement les germes microbiens et limiter leur propagation




LES
POLYNUCLEAIRES



Progéniteurs
Précurseurs
Cellules immatures
Cellules matures
Lignées myéloïdes
Lignées lymphoïdes
Granulocyte
Monocyte
CD14+
Macrophage immature
CD14+
M-CSF
Macrophage
CFU-GM
CD34+ CLA−
GM-CSF
TNFα
GM-CSF
IL4
GM-CSF
IL4
GM-CSF
IL4
CD interstitielle
CD11c+ cadhérine E−
Birbeck−
CD du centre germinatif
CD11c+ CD1a+
GM-CSF
IL4
TGFβ
GM-CSF
IL4, TGFβ
CD40-Ligand
LPS
GM-CSF
TNFα
IL1
PGE2
IFNγ
CFU-DC
CD34+ CLA+
GM-CSF, TNFα
TGFβ
CD interdigitante
CD11c+
CSH
CD34+
Cellule de Langerhans
CD11c+ cadhérine E+
Birbeck+
CD34+ CD10+
IL3
Flt3-L
IL3
IL3
CD40-ligand
CD11c−
Cellule plasmacytoïde
CD11c−
CD interdigitante
CD11c−
Lymphocyte T
Lymphocyte B
Cellule NK
GM-CSF, TNFα, SCF
CD34+ CD38in
Thymus
CD interdigitante

LES POLYNUCLEAIRES

INTRODUCTION

- Cellules arrondies de 12 à 14μ de ∅
- Noyau polylobé, granulations cytoplasmiques
- Rôle crucial dans l'immunité innée (1ère barrière de défense contre pathogène invasif)
- Effecteurs microbicides et cytotoxiques des granules.
- Sa mise en jeu en 4 étapes:
  1. Déplacement du PNN vers sa cible,
  2. Adhérence à la cible,
  3. Phagocytose,
  4. Mécanismes tueurs
     a) dépendant de l'O2 (explosion oxydative) et
     b) non dépendant de l'O2

ORIGINE ET DEVENIR DES PN

- Issus de la MO hématopoïétique (C.S. multipotente, C.S myéloïde, progéniteur mixte des granulocytes et des monocytes/macrophages, progéniteur de la lignée granulomateuse)
- La MO produit environ **0,85 à 1,6 10^9 PN/Kg/j** (adulte conditions normales)
- Pathologie infectieuse : production considérablement augmentée
- Le PNN mature quitte la MO et passe dans le sang : **½ vie brève : 6 à 10 H**
- PNN du sang:
  - PNN circulants des larges vaisseaux et principaux axes des petits vaisseaux
  - PNN **« marginés »** (environ 50% du pool total)
  - La NFS quantifie les premiers, entre 1800 et 7000/µL chez l'adulte
  - Neutropénie : **< 1800/µL** ; polynucléose : **>7000/µL**
- PNN circulant = cellule quiescente (G_0 du cycle cellulaire)
- Activités biologiques exprimées dans les tissus, après recrutement (stimuli inflammatoires)
- Si absence de stimuli mort par **apoptose** et phagocytose par macrophages

GRANULATIONS DES PNN

Azurophiles	Neutrophiles	Gélatinase	Vésicules sécrétoires
Azurocidine Protéinase 3	β2-microglobuline Collagénase	β2-microglobuline	Tétranectine
Catepsine G	Gélatinase	Gélatinase	
Elastase	Héparinase		
BPI	Lactoferrine		
Lysozyme **Myéloperoxydase**	**Lysozyme**	**Lysozyme**	
Défensines			
α-mannosidase Glycérophosphatase acide	Plasminogène activateur		
βglucuronidase βglycérophosphatase			
Sialidase	Sialidase		
N-acétyl-βglucosamidase	Vitamine B12-binding protein		
α1-anti-trypsine			

MIGRATION TISSULAIRE DES PNN (I)

1°) ROULEMENT

Contact transitoire avec cellules endothéliales

Rôle des molécules d'adhérence: les sélectines

L-sélectines : constitutives

E et P-sélectines exprimées après stimulus inflammatoire

CELLULES ENDOTHELIALES	PNN
P-sélectine (CD62P)	PSGL-1 (P-selectine glycoprotein ligand-1)
E-sélectine (CD62E)	PSGL-1, ESGL-1 (E-selectine glycoprotein ligand-1)
CLA (cutaneous lymphocytic antigen)	L-selectine (CD62L)

MIGRATION TISSULAIRE DES PNN (II)

2°) ARRET : adhérence ferme des PNN aux cellules endothéliales:

- β2-intégrines: hétérodimères αβ ayant en commun la chaîne β2 (CD18)
  - **CD11a/CD18 ou LFA-1** (Leucocyte Fonction Antigen-1)
  - CD11b/CD18 ou Mac-1 ou CR3
  - CD11c/CD18 ou CR4
- **Ligand principal : ICAM-1** (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1)
- Migration orientée vers le site inflammatoire:
  - Gradients de substances chimiottractantes

Facteurs chimiottractants	Récepteur sur le PNN
C5a LTB4	C5a-R LTB4-R
PAF	PAF-R
fMLP (formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine)	fMLP-R
IL-8	CXCR1, CXCR2

MIGRATION TISSULAIRE DES PNN (III)

3°) Passage tissulaire

Discontinuité dans les jonctions serrées entre Cel. Endoth : **Points de jonctions**

PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule)

Molécules d'adhérence du PNN

Glycoprotéine membranaire du PNN	Ligand	Fonction
L-Sélectine (CD62L)	Groupement **sialyl-Lewis^x** sur la cellule endothéliale	Roulement sur l'endothélium
PSGL-1 (CD162)	P- et E-sélectines sur les cellules endothéliales	Roulement sur l'endothélium
ESL-1	E-sélectines sur les cellules endothéliales	Roulement sur l'endothélium
PECAM-1 (CD31)	**PECAM-1 sur les cellules endothéliales**	Traversée de l'endothélium
Intégrines β2 CD11a/CD18 CD11b/CD18 (CR3) CD11c/CD18	**ICAM-1, ICAM-2** Fibrinogène iC3b autres ligands	Adhérence à l'endothélium Adhérence à la matrice extracellulaire Adhérence à l'épithélium Phagocytose
Intégrines β1 et β3 α5β1 (CD49e/CD29) α6β1 (CD49f/CD29) αvβ3 (CD51/CD61)	Fibronnectine Laminine vitronectine	Adhérence à la matrice extracellulaire
CD44	Hyaluronate	Adhérence à la matrice extracellulaire

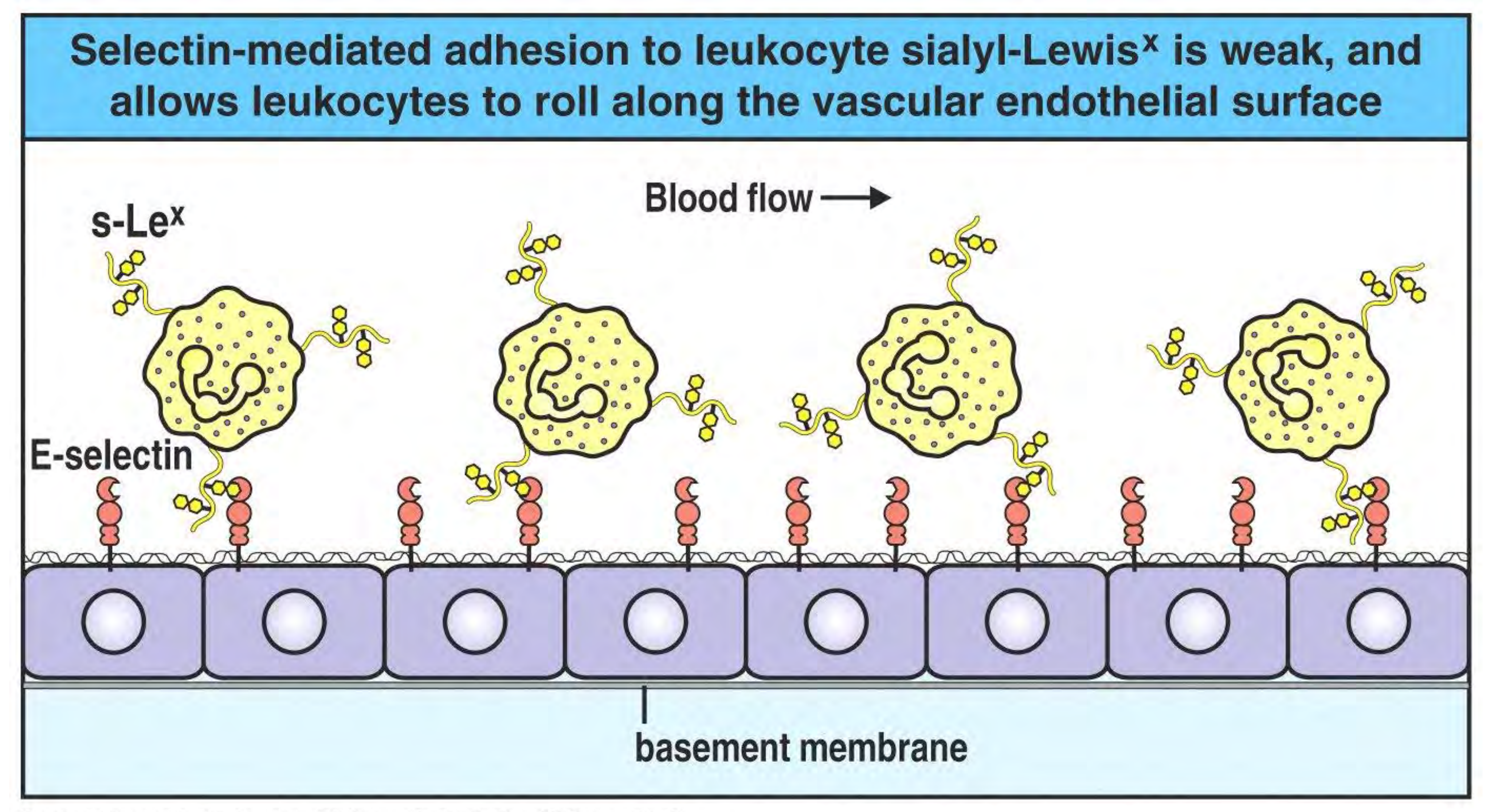


Figure 2-44 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

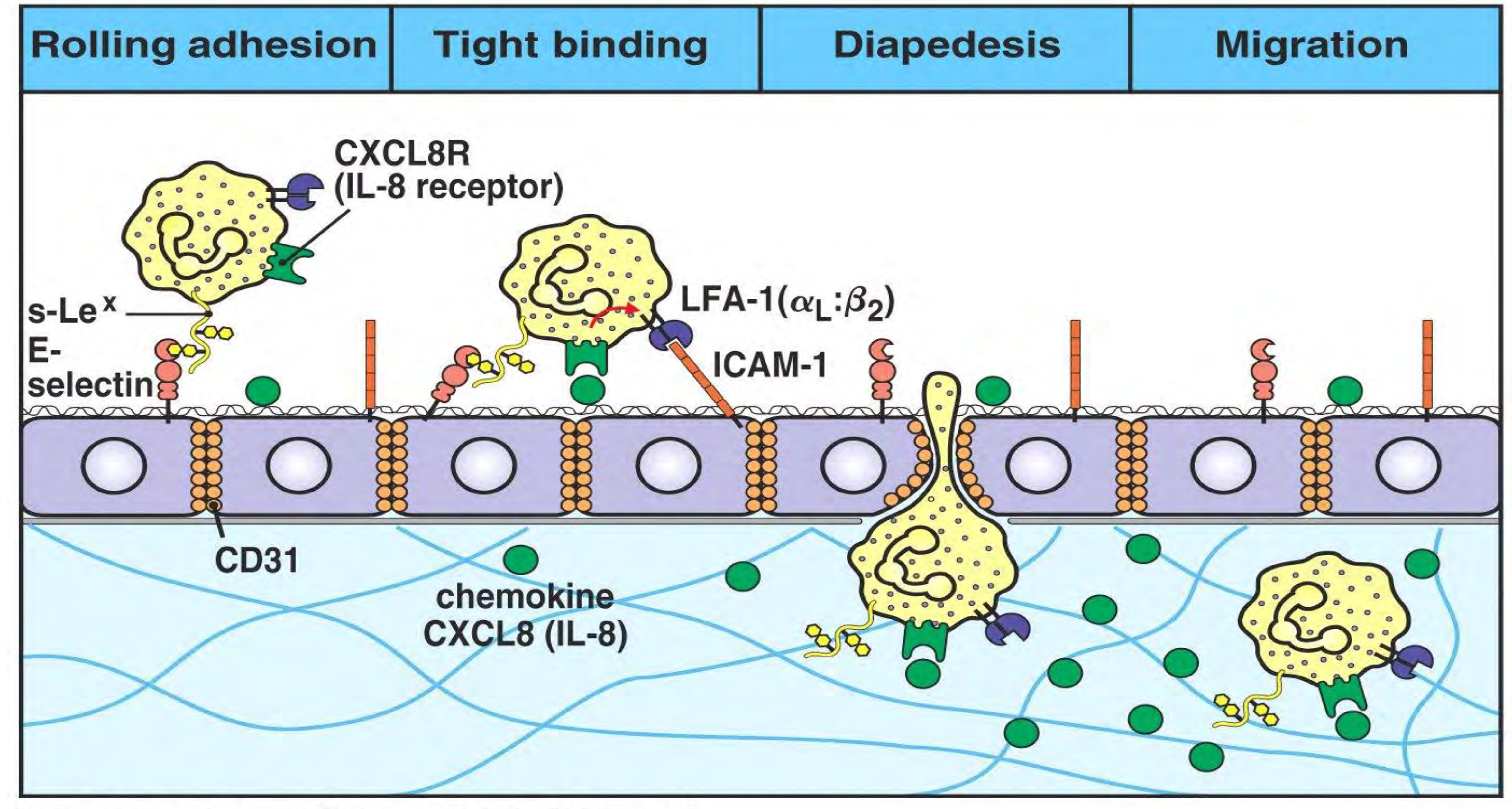


Figure 2-44 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ADHERENCE ET PHAGOCYTOSE

Adhésion directe des PNN à la cible :

- Directement : récepteurs **PRRs** (reconnaissent des **PAMPs**)
- Indirectement : récepteurs pour **opsonines**

Récepteurs des opsonines du PNN

Récepteur	Ligand
CR1 (CD35) CR3 (CD11b/CD18)	C3b iC3b
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b
RFcγIIa (CD32)	IgG (surtout IgG1 et IgG3)
RFcγIIIb (CD16)	IgG (surtout IgG1 et IgG3)

Fonctions tueuses et sécrétoire du PNN

- ❑ mécanismes de dégranulation indépendant de l'oxygène : sbces bactéricides
- ❑ production de formes réactives de l'oxygène (FRO ou radicaux oxygénés libres)

Conséquences de l'activation du PNN

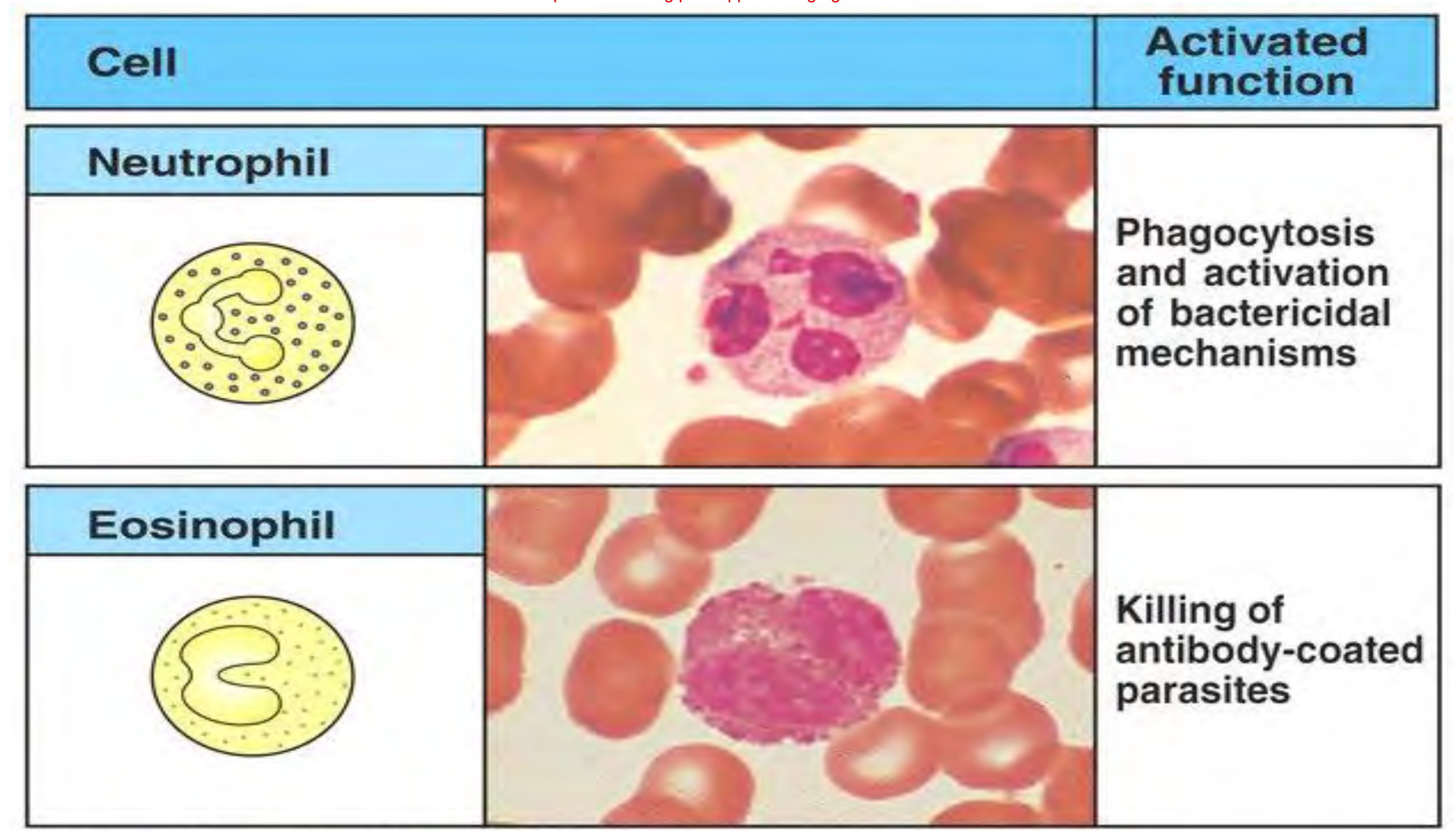


Figure 1-4 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

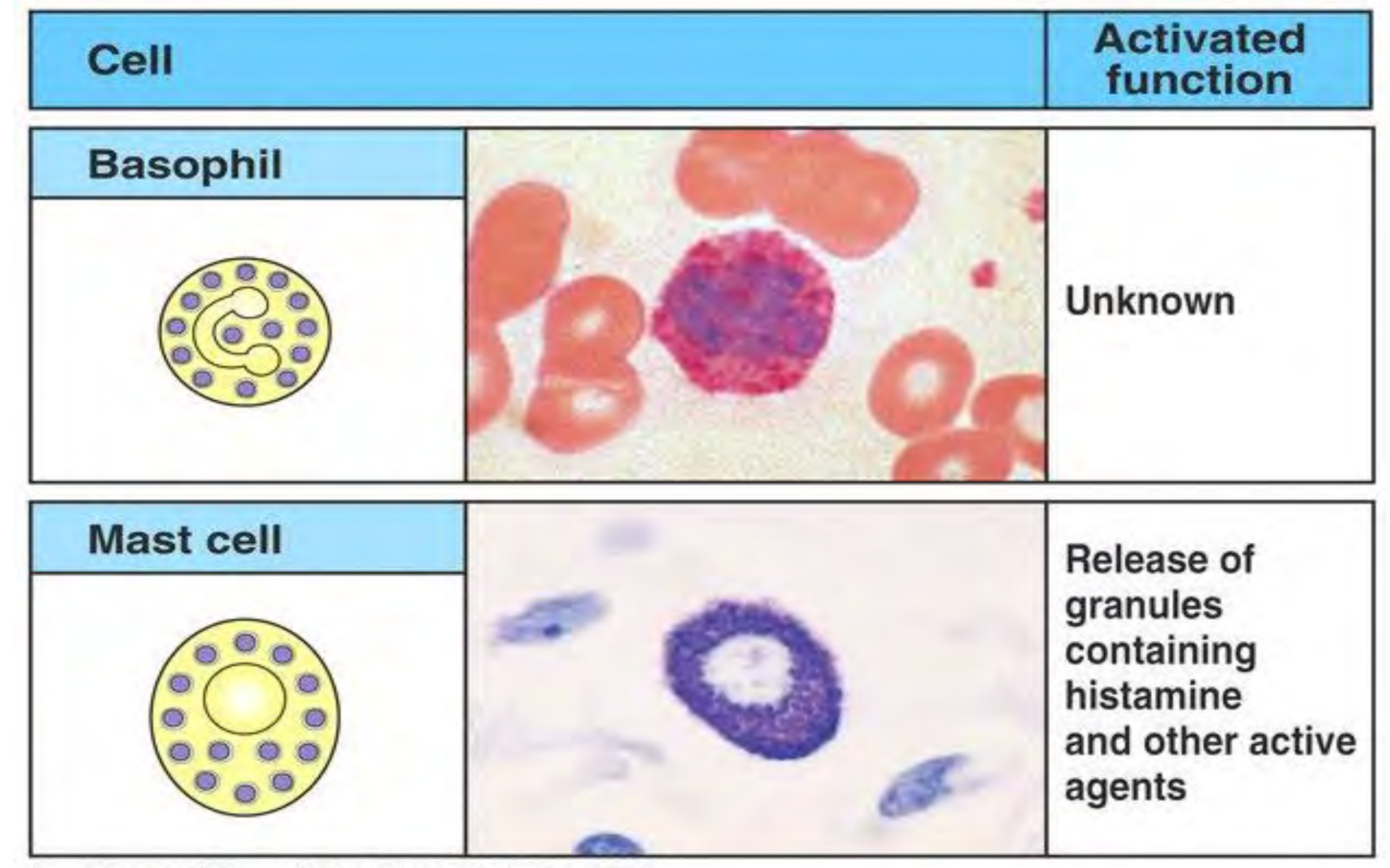
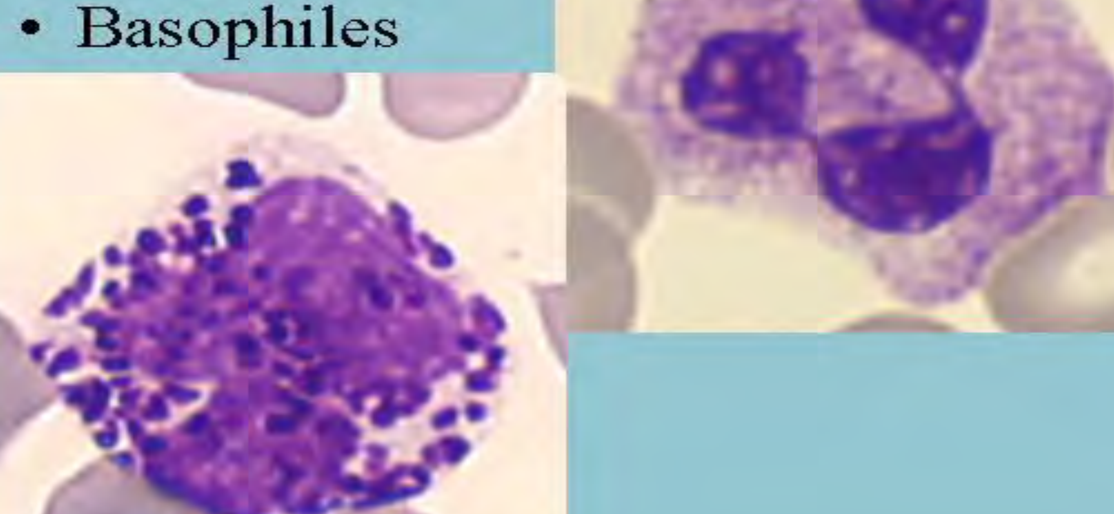
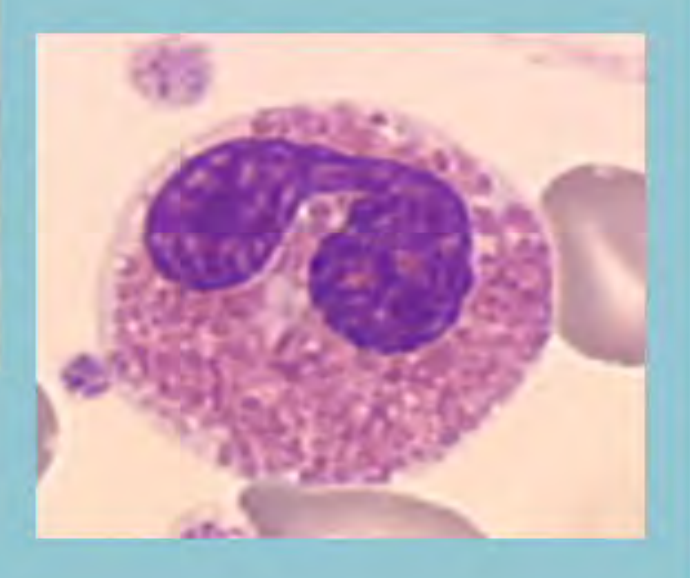


Figure 1-4 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

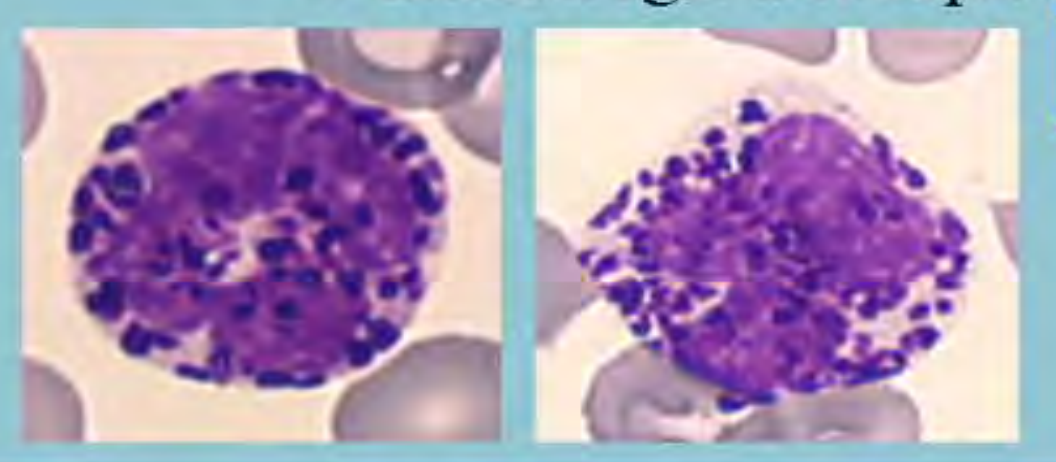
- Cellules Granuleuses Médullaires matures
  - Déformables, Déplacement
  - Traversent endothélium capillaire
  - Passage dans le sang
- Polynucléaires Matures: granulations
  - Neutrophiles
  - Eosinophiles
  - Basophiles





IV Granulocytes Basophiles

- Progéniteurs spécifiques: **CFU Baso, CSF: IL4**
- Morphologie: myeloblaste baso, myelocyte baso
  Poly baso
- Rôle: ➪ décharge du contenu ds espace extra cell
  ➪ récept de mb: Fc IgE
  ➪ liaison IgE à récept: dégranulation



Relargage Histamine

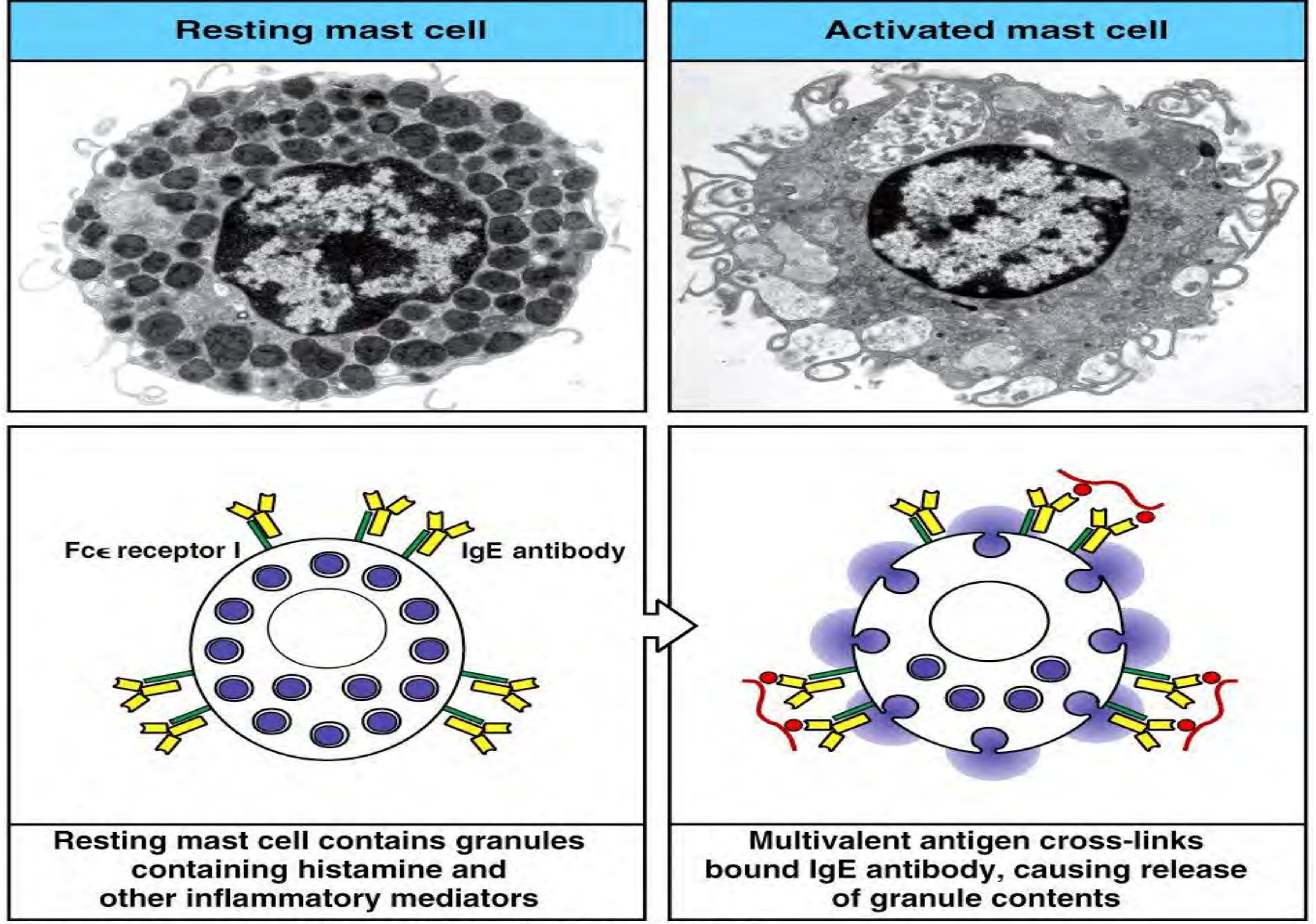


Figure 9-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Baso (suite)

- **Grains Baso**:
  - grosses granulations metachromatiques
  - hydrosolubles, colorées en bleu par Bleu de Toluidine
  - ME:

    grains denses 20 nm, homogène ou variable

    petits grains monomorphes = phosph acides
  - Activité = **Relargage Histamine**



III. Granulocyte Eosinophile

- Progéniteur spécifique: CFU-Eo, CSF: IL5
- Morphologie: Myeloblaste Eo, Promyelo Eo,

  Myelocyte EO

  Poly EO:

  -350/mm3

  -Demi-vie: 4 à 5 h ds le sang

  -passage dans tissu: 8 à 121 jrs



- Récept mb: Fc, IgE, C3, Histamine

- **Grains Eosino:**
  - Activité Perox spécifique (résistante à inhibiteurs)
  - Nombreuses autres enzymes (aryl-sulfatase x8)
  - ME: corps cristallin inclus ds matrice
  - Cristal: Major Basic Protein (+Eo Cationic Prot)

    toxique pour parasite, cell malignes et épith.

    taux MBP ↗ si Eo ↗)

    Perox négative mais **matrice= perox Pos**
- **Rôle:** ➪ Hypersensibilité: relargage histamine

  production prostaglandin

  ➪ Microbicidie: production H_2O_2


LES MACROPHAGES

LES MACROPHAGES

- Cellules faisant partie de la première ligne de défense de **l'immunité naturelle**, non spécifique.
- Principale fonction : **phagocytose** d'agents infectieux (Elie METCHNIKOFF 1882)
- Forme tissulaire des monocytes dont le précurseur est commun dans la M.O. avec celui des P.N.
- **Trois grandes fonctions :**
  - **Phagocytose** suivie de digestion des particules ingérées (rôle d'éboueurs)
  - **Présentation** au LyT de peptides dérivés des Ag ingérés
  - **Modulation** de cette R.I. par la sécrétion de médiateurs solubles (cytokines, chimiokines, prostaglandines)

ORIGINE DES MACROPHAGES

- Décrits en 1872 par Van FURTH comme le système des **phagocytes mononucléés,** par opposition aux P.N.
- **Monocytes sanguins** : cellule d'un ∅ de 10 à 20 µm, noyau réniforme, cytoplasme à granulations azurophiles
- Après passage dans les tissus : **modifications morphologique et phénotypiques** rapides lui conférant un aspect particulier (tableau ci-après)

ORGANES/TISSUS	PHAGOCYTES MONONUCLEES
Poumons	Macrophages alvéolaires
Séreuses	Macrophages
Os	**Ostéoclastes**
Foie	**Cellules de Kupffer**
Système nerveux central	**Cellules microgliales**
rein	**Cellules mésangiales**

- Pas de morphologie typique, ni de marqueurs spécifiques partagés par tous les macrophages et exclusifs de cette lignée
- Critères **phénotypiques et fonctionnels** définissent la nature macrophagique d'une cellule

MARQUEURS MEMBRANAIRES

Fonction	Molécule membranaire	Ligand
Reconnaissance directe par PRR (Pathogen Recognition Receptor)	CD14 **TLR-2**	LPS/LBP Peptidoglycane Gram(+)
	TLR-4	LPS Gram(−)
	Mannose fucose receptor (CD204)	Glycoprotéines
	Scavenger R	Lipides
Reconnaissance indirecte par		
RFc	**CD64 (RFcγI)**	IgG
	CD32 (RFcγII)	IgG
	CD16 (RFcγIII)	IgG
	CD23 (RFcεII)	IgE
CR (complement receptor)	**CR1 (CD35)**	C3b
	CR3 (CD11b/CD18)	iC3b
	CR4 (CD11c/CD18)	iC3b
Communication/adhérence/apoptose	Fas (CD95)	Fas-L
	TNF-RI et TNF-RII	TNFα
Adhérence	CD54 (ICAM-1) VLA-4 (CD49d/CD29)	LFA-1 VCAM, Fibronectine
Communication	CD88 (C5aR)	C5a (chimiotaxie)
	Cytokines R	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IFNγ, TGFβ, GM-CSF, M-CSF
Présentation	**CMH classeI**	CD8
	CMH classe II	CD4

FONCTIONS DES MACROPHAGES

La phagocytose

- Première fonction décrite.
- Facilitée par les **opsonines** (RFc et CR) et les **PRR**
- Lyse et dégradation des micro-organismes dont les produits sélectionnés sont présentés aux LyT

.

La présentation

- Au repos le macrophage exprime peu de molécule du CMH classe II et peu de B7
- Ingestion de protéines solubles : pas d'augmentation suffisante de co-signal B7 pour activer LyT
- Dans un contexte infectieux, le macrophage est capable d'identifier un pathogène comme danger potentiel grâce à ses **PRR** : activation du macrophage avec expression importante des molécules de co-stimulation, notamment B7
- ***Le macrophage fonctionne comme une CPA efficace uniquement dans un contexte infectieux***
- Ceci explique le rôle adjuvant des bactéries

FONCTIONS DES MACROPHAGES (suite)

- **Modulation de la R.I.**
  - Cytokines et chimiokines produites agissent sur:
    - Le macrophage lui-même
    - D'autres populations cellulaires (LyT, LyB et cellules NK)
  - **Cytokines produites**:
    - Ctk pro-inflammatoires : **IL-1, IL-6 et TNFα**
    - Les IFN type 1 (α/β)
    - Ctk : IL-10, IL-12, IL-13, IL-15 et IL-18
    - Chimiokines
- **Résultante : recrutement dans le foyer inflammatoire de l'ensemble des effecteurs cellulaires indispensables à l'élimination du pathogène envahisseur**
- **Cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC)**

  Réponse **antitumorale** grâce au récepteur RFc

LES CELLULES DENDRITIQUES

INTRODUCTION

- **1868** : Paul LANGERHANS décrit la première des cellules dendritiques en observant pour la première fois l'existence d'une population de cellules de morphologie irrégulière au sein de l'épiderme cutané
- **Années 1970** : démonstration de l'origine hématopoïétique avec introduction du terme **cellule dendritique** par Ralph STEINMAN en remplacement de celui de **cellules accessoires.**
- Ces cellules accessoires sont nécessaires à l'**induction** d'une réponse anticorps **primaire** in-vitro.

ORIGINE DES CELLULES DENDRITIQUES

- Naissance dans la M.O. selon deux voies différentes : **myéloïde** et **lymphoïde** à partir d'un précurseur commun **CD34+**
- A partir du **précurseur myéloïde** commun aux P.N., macrophages et mégaryocytes prennent naissance les DC **interstitielles**, les cellules de **Langerhans** et les monocytes (pré-DC1) capables de se différencier en **DC1**
- A partir du **précurseur lymphoïde** commun aux lymphocytes T, B et aux cellules NK, les cellules pré-DC2, forte productrice d'IFN de type I, sont capables de se différencier sous l'action de l'IL-3, d'une stimulation virale ou par l'engagement du CD40L
- Existence d'un rétrocontrôle entre les deux sous-populations DC1 et DC2

DISTRIBUTION TISSULAIRE DES DC

- L'activation des LyT naïfs ne peut se faire que dans des sites anatomiques privilégiés, les **organes lymphoïdes** : ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux muqueuses.
- Il est donc indispensable d'y amener l'information antigénique : la migration des DC y concoure
- Les **DC immatures** comprennent :
  - Les DC de **l'épiderme,** ou **cellules de Langerhans**
  - Les cellules dites **interstitielles,** d'origine hématogène, elles colonisent en très faible quantité tous les tissus non lymphoïdes, sauf la cornée et le parenchyme cérébral
- Les DC de la lymphe afférente où les DC migrant des tissus aux ganglions prennent la morphologie de **cellules voilées**
- Dans le sang, les DC représentent **1 à 2%** des cellules mononucléées : ce sont des précurseurs, monocytes et cellules pré-DC1 et pré-DC2
- Dans les organes lymphoïdes les DC comptent pour **0,5 à 2%** des cellules : elles y ont été décrites sous le nom de **cellules inter-digitées** et sont localisées dans les **zones T**
- Dans le thymus, les DC sont principalement localisées à la jonction cortico-médullaire, mais aussi dans la médullaire : y jouent un rôle crucial dans la sélection négative au cours de la **différenciation T**

LES DEUX SOUS-POPULATIONS DE CELLULES DENDRITIQUES

	DC1	DC2
Localisation	Tissu non lymphoïde	Tissu lymphoïde : **zone T**
Phagocytose/Pinocytose	**+++**	+
Antigène stimulant	Pathogènes	**Antigène du soi** (pathogène voie sanguine)
TLR CD11c	**TLR-2 TLR-4** +	**TLR-7, TLR-9** −
CD14	+	−
CD1a	+	−
Cytokines produites	TNFα, IL-6, IL-12	**IFNα, IFNβ**

Les DC se caractérisent par une grande **plasticité** morphologique et fonctionnelle

MATURATION ET MIGRATION DES DC

- **Maturation** : changements phénotypiques et fonctionnels majeurs transformant de façon coordonnée et séquentielle une cellule **capturant** l'Ag en une cellule **présentant** l'Ag.
- Maturation intimement liée à la **migration** des DC des tissus vers les organes lymphoïdes.
- **Signaux inducteurs de maturation des DC** :
  - **PAMPs** (Pathogen Associated Molecular Patterns) : LPS, Acide lipoteichoïque, ADN bactérien (motif CpG) ou ARN double brin
  - Cytokines pro-inflammatoires : TNFα, IL-1, IL-6, GM-CSF et IFNα
  - Molécule **CD40L** (CD154) des Ly T CD4+ activés
  - Molécules du choc thermique (HSP)
  - Rôle des **TLR** (Toll-Like Receptors) permettant de décoder le microenvironnement

La maturation s'accompagne de :

- Diminution de la capacité de capturer l'Ag
- **Augmentation** de la quantité de molécules du **CMH de classe II**, donc du complexe CMH-peptide
- Augmentation de l'expression des molécules du CMH classe I
- Expression en grande quantité des **molécules de co-stimulation**
- Production de **cytokines**
- Modification de récepteurs de chimiokines
- Modifications morphologiques importantes avec diminution de l'adhérence, augmentation de la mobilité, réorganisation du cytosquelette avec apparition de **longues dendrites très mobiles.**

ROLE DES CELLULES DENDRITIQUES

- Cellules présentatrices d'antigène (CPA) « *professionnelles* », faisant le pont entre les composants de l'immunité innée et adaptative de la R.I.
- Seules capables de **stimuler un LyT naïf** (seules CPA CMH II +++ et molécules de costimulation)
- Plusieurs sous-populations de DC retrouvées sous deux états différents :
  - **immatures** quand elles capturent l'Ag
  - **matures** quand elles présentent l'Ag aux LyT
- Rôle également fondamental dans l'établissement de la **tolérance T** (central et périphérique)
- En fonction de la morphologie, on distingue
  - les **DC myéloïdes** regroupant les **cellules de Langerhans**, les DC **interstitielles** et les DC dérivées des monocytes ou **DC1**, et
  - les **DC plasmocytoïdes** ou **lymphoïdes** ou **DC2**

FONCTION DES CELLULES DENDRITIQUES

Les fonction de **capture** et **présentation** de l'Ag sont **séparées** dans le temps et dans l'espace.

- ## Fonction de capture

  - ❑ Les **DC immatures** dans les tissus : sentinelles spécialisées dans la capture antigénique et l'apprêtement
  - **Macropinocytose** : filtration des liquides extracellulaires et captures des protéines solubles
  - **Endocytose :** suite à la fixation de l'Ag sur des récepteurs de type lectine
  - **Phagocytose** de particules infectieuses ou non (via des récepteurs « spécifiques »)
  - **Infection directe par des virus**

- Après capture les Ag suivent la voie exogène de **dégradation et d'apprêtement** qui aboutit au chargement des molécules de classe II du CMH. Des signaux **d'activation** ou de **danger** déclencheront leur migration et parallèlement leur maturation
  - ❑ Les DC matures dans les **zones T** des organes lymphoïdes : spécialisées dans la **présentation** de complexes CMH/peptide aux cellules T

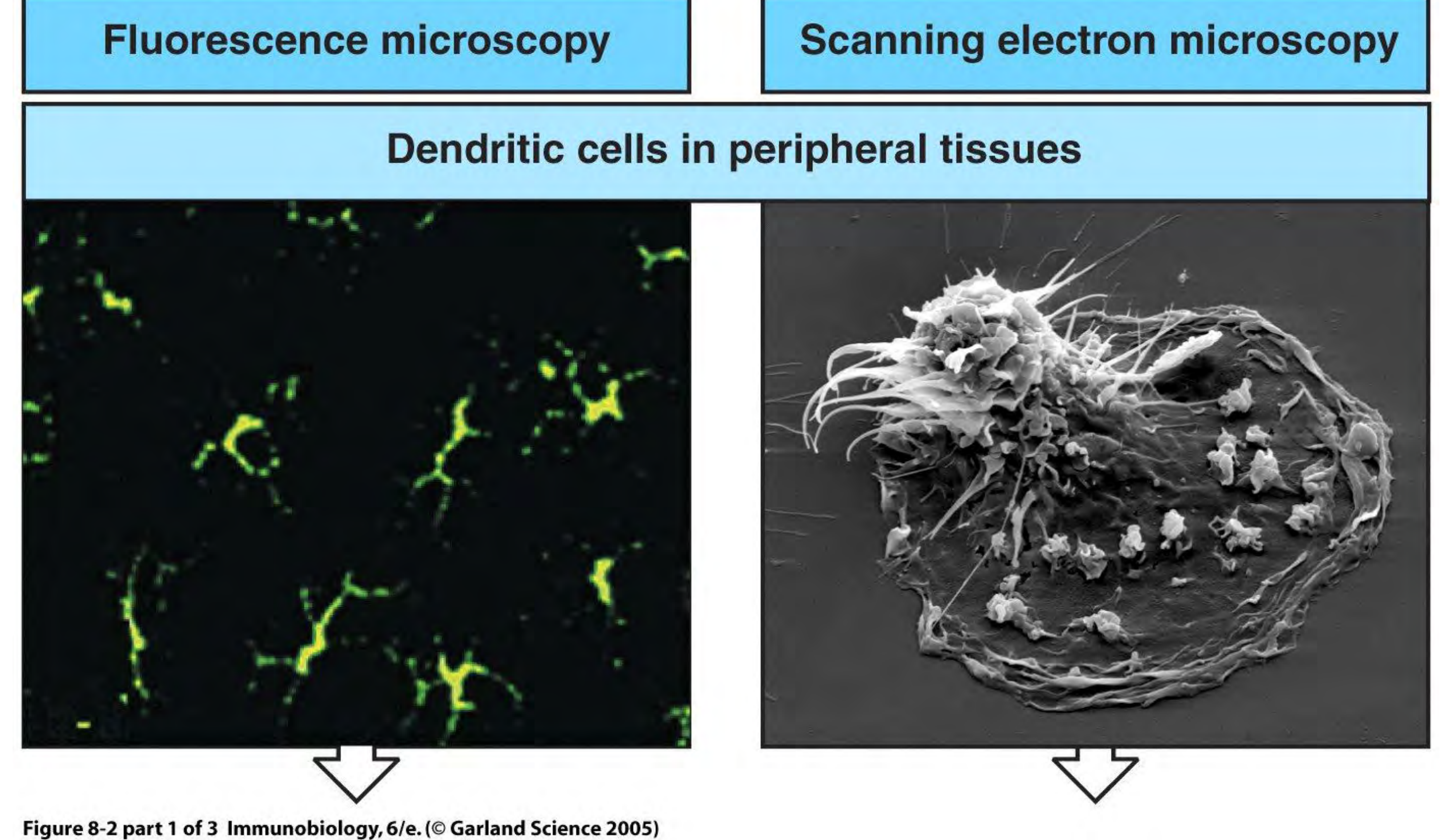


Figure 8-2 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

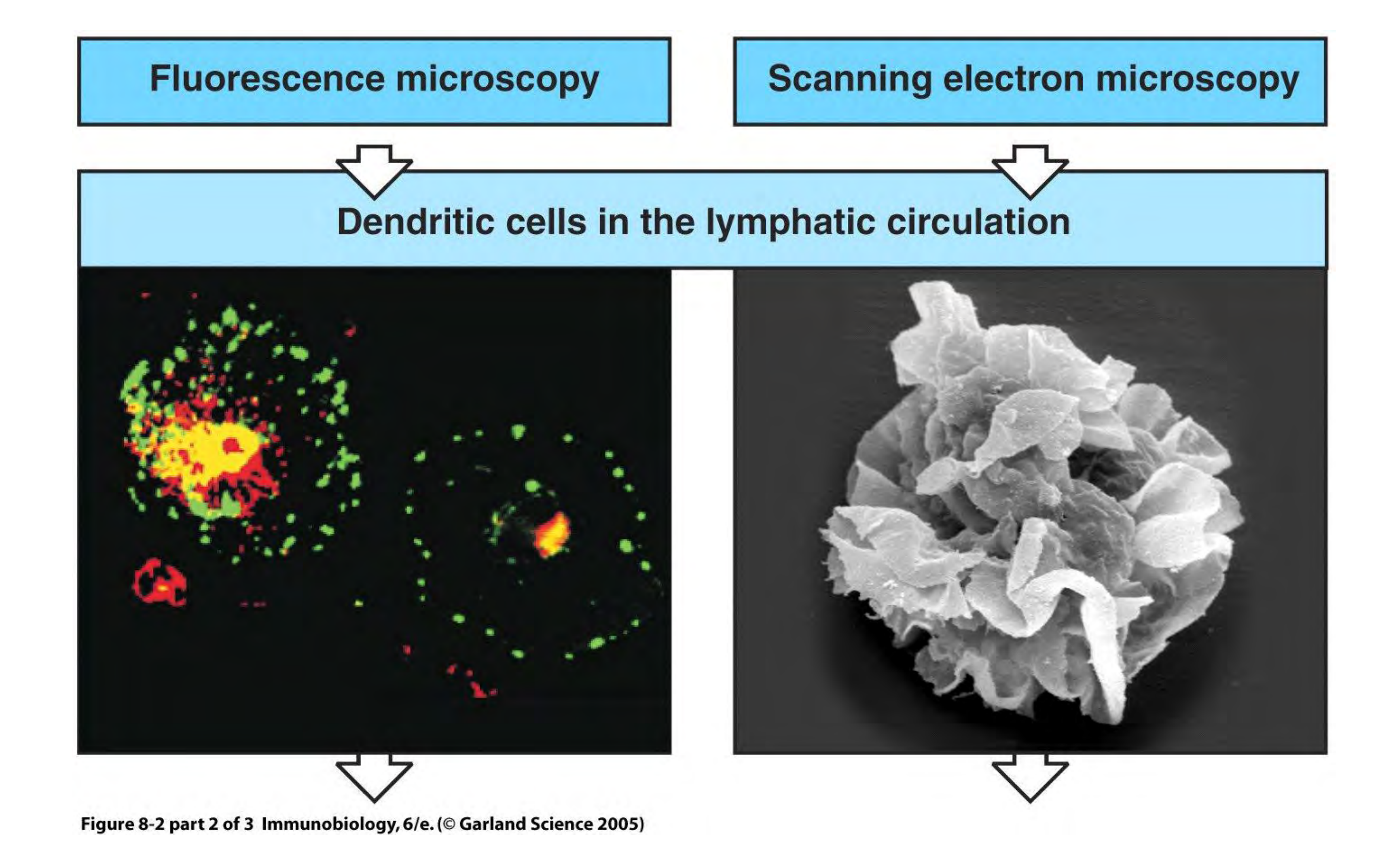


Figure 8-2 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

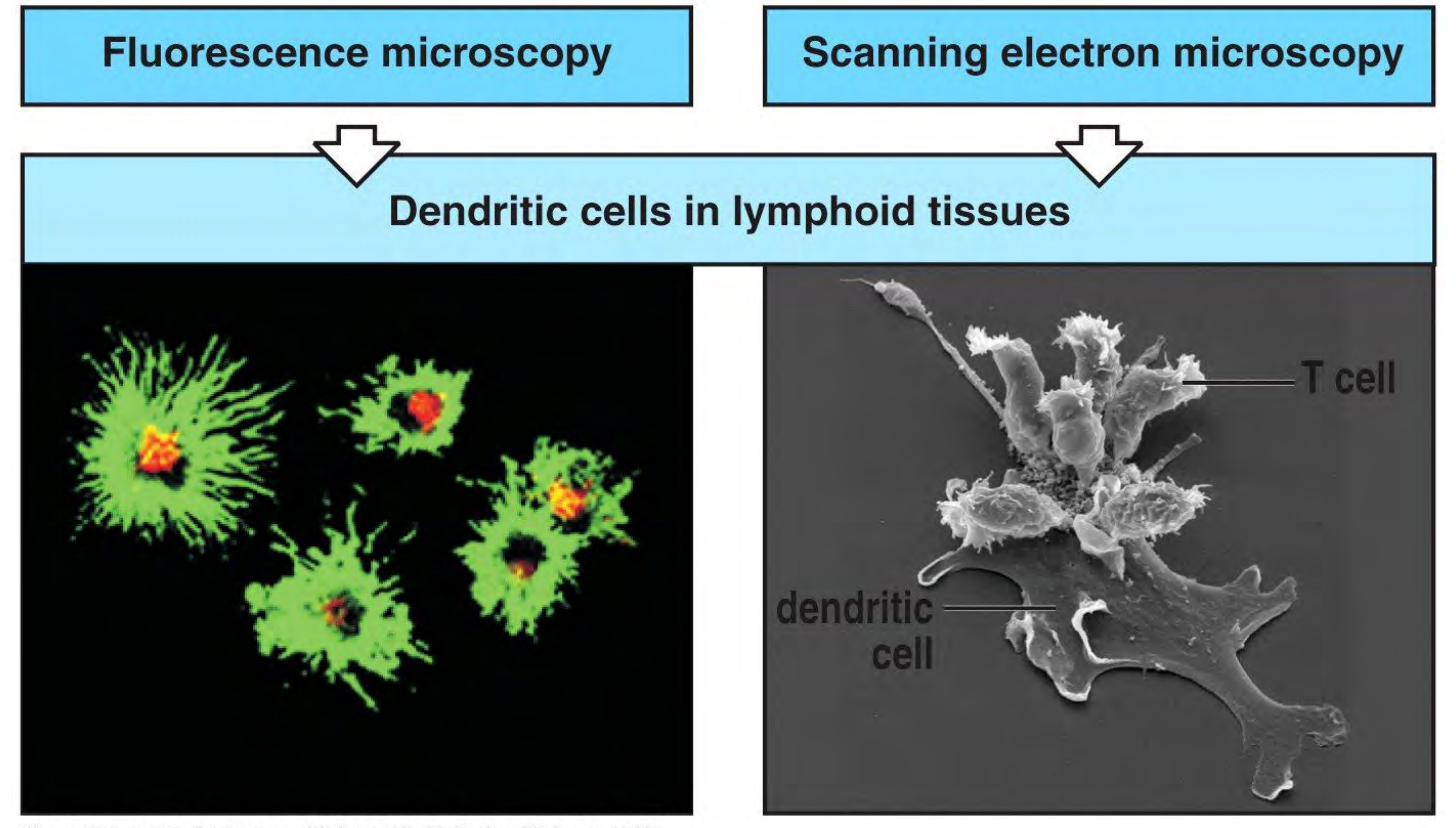
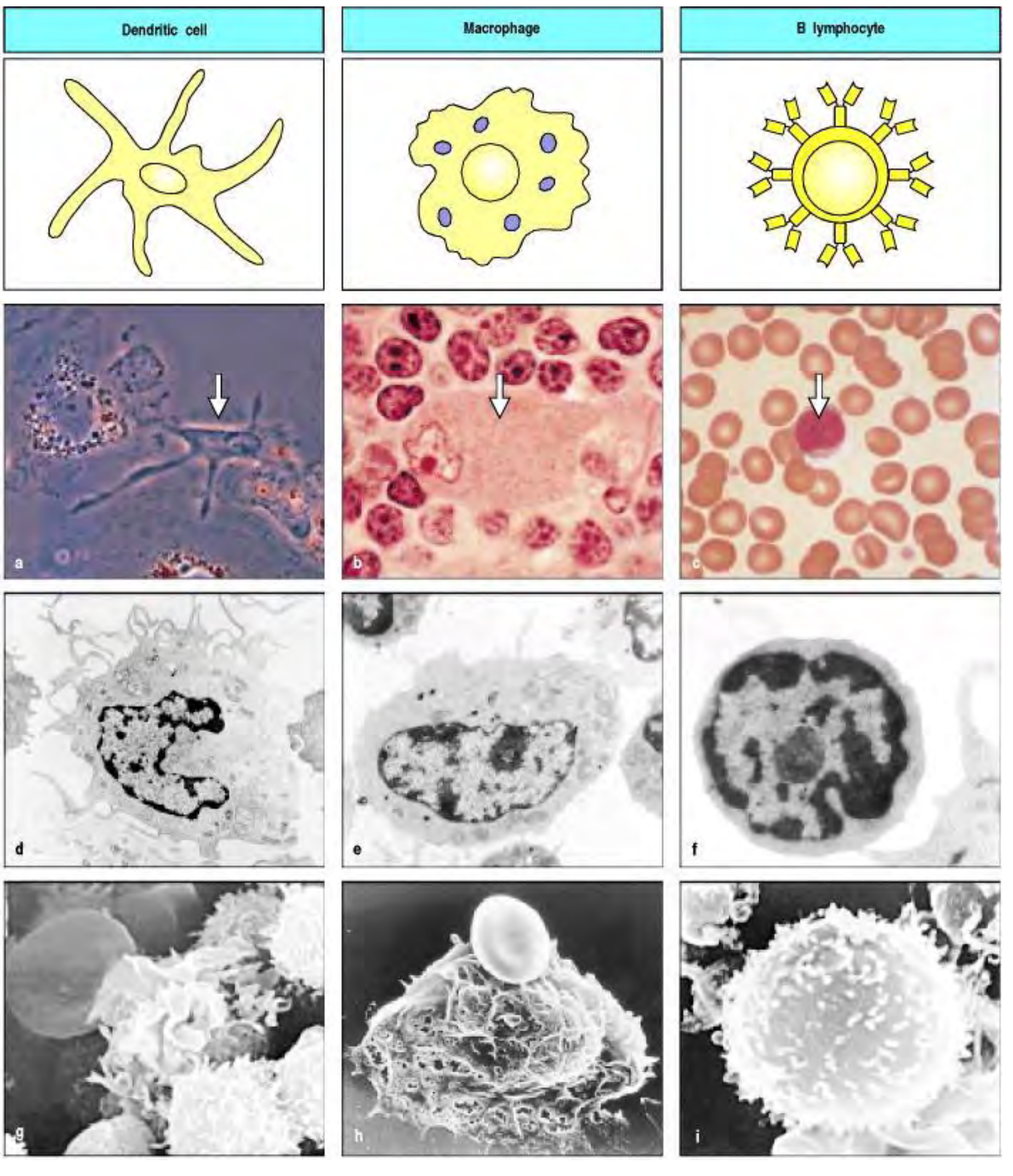
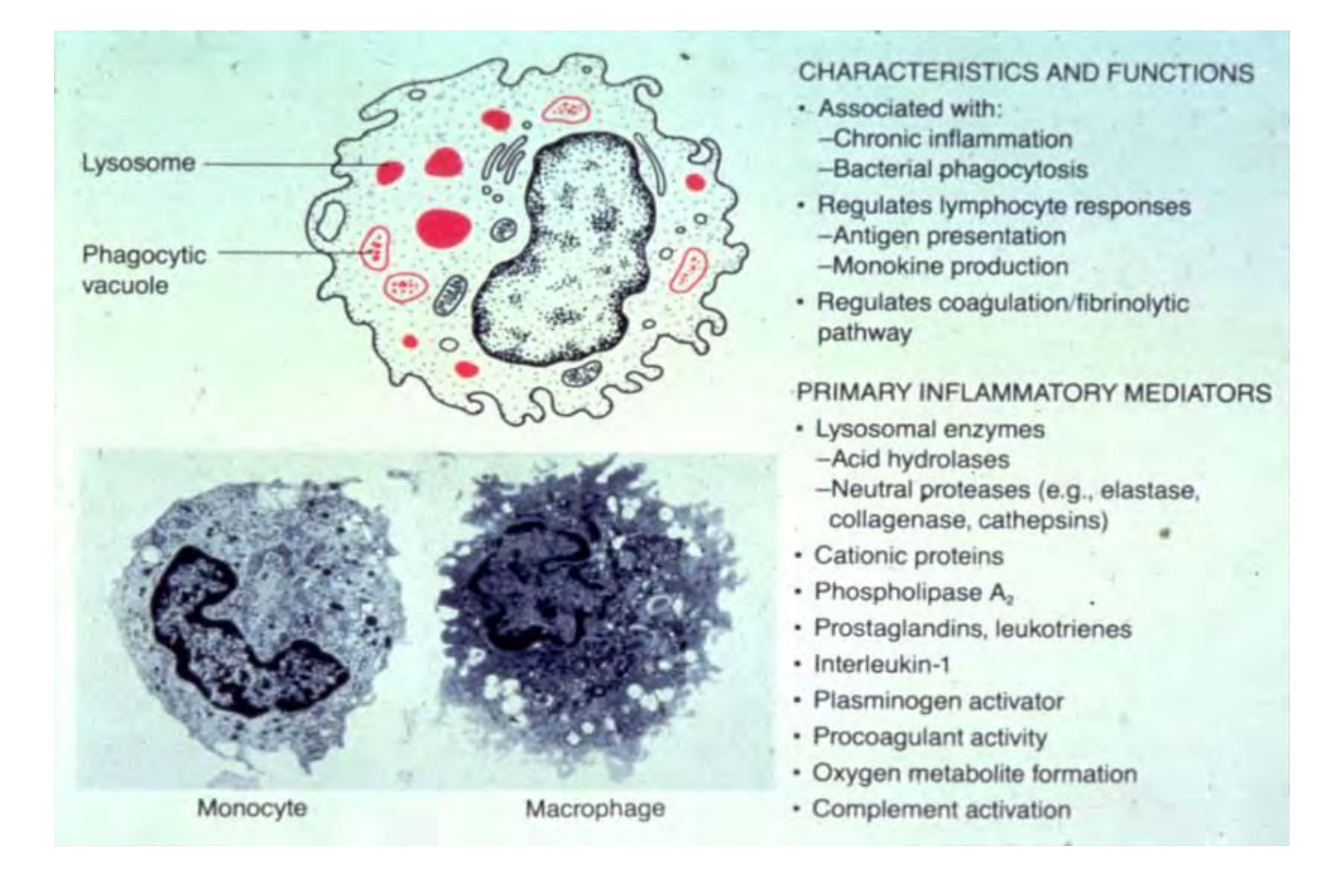


Figure 8-2 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cellules présentatrices d'Ag



LE MONOCYTE - MACROPHAGE



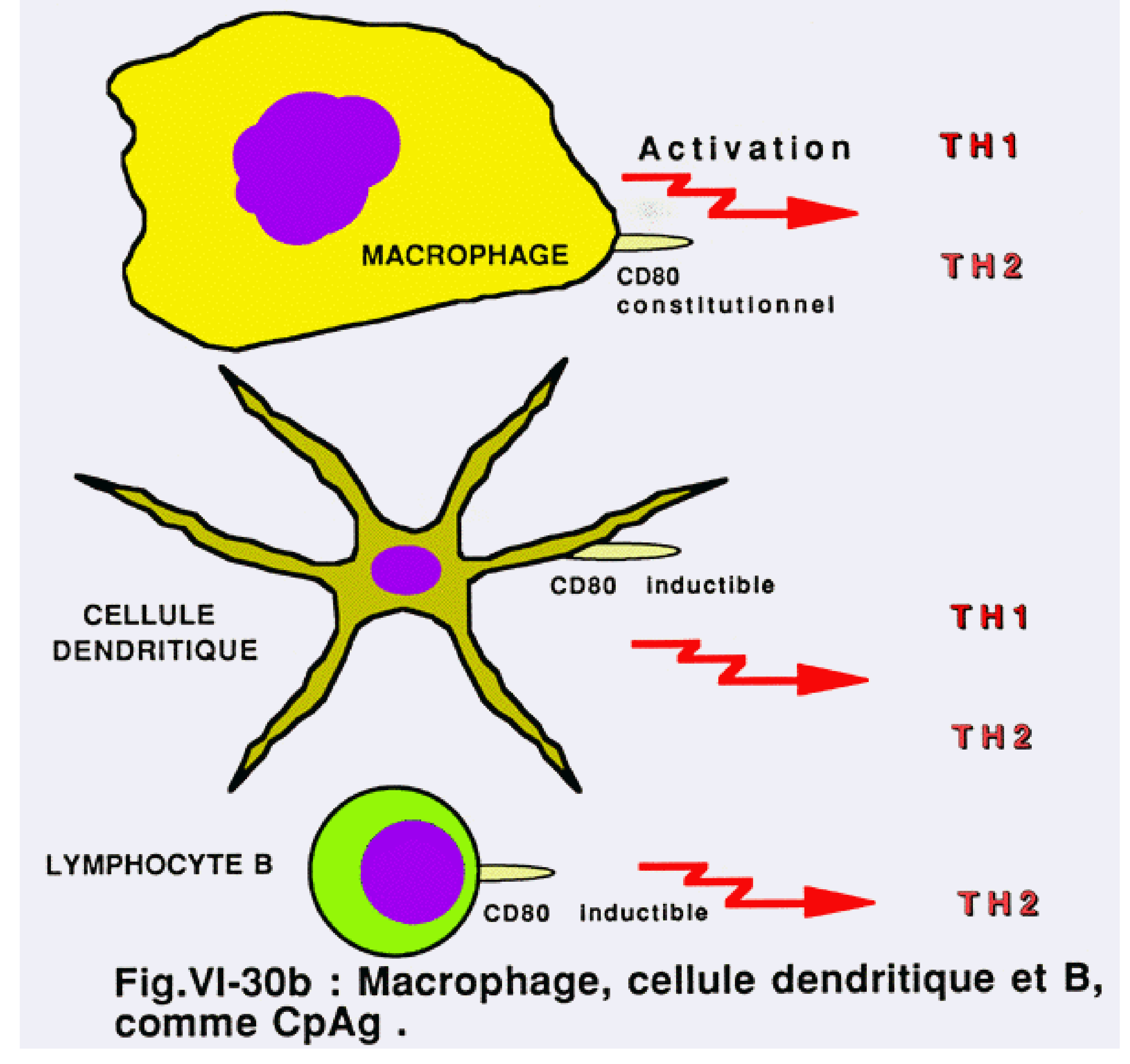


Fig.VI-30b : Macrophage, cellule dendritique et B, comme CpAg .

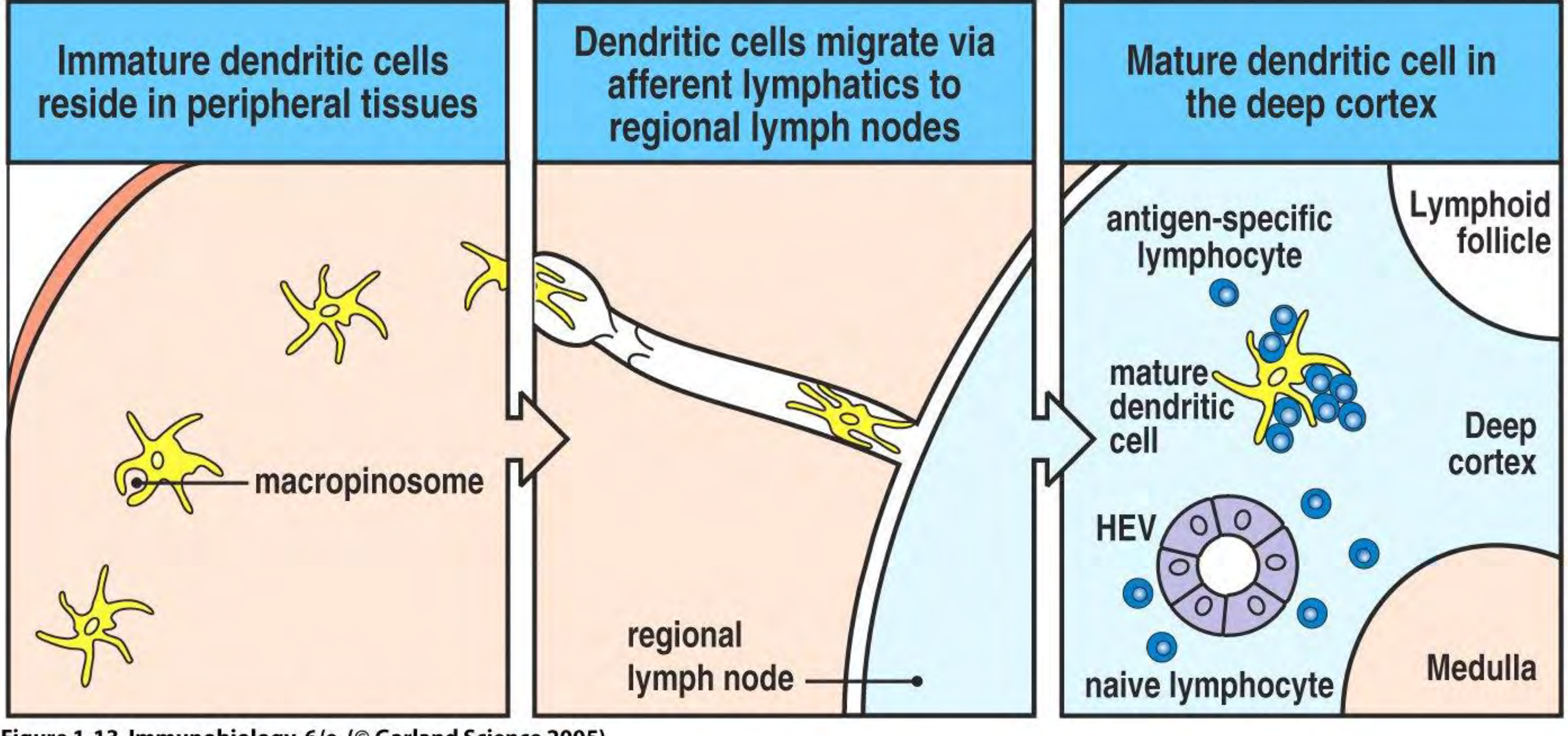
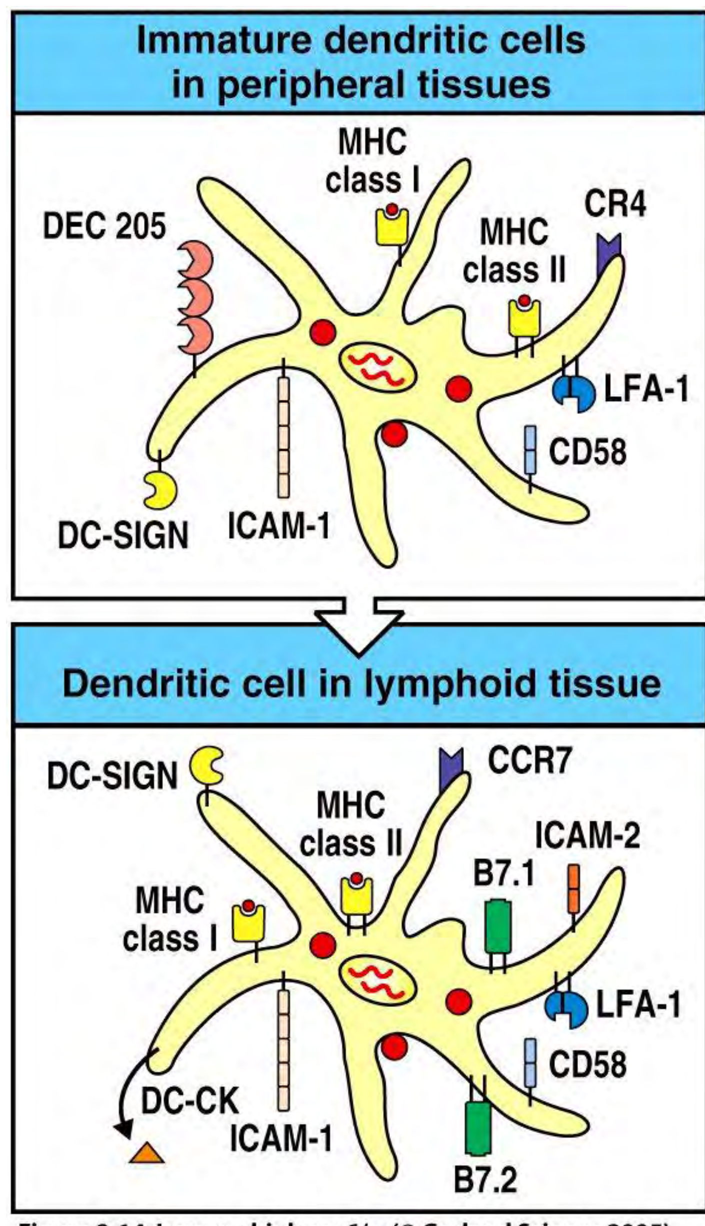


Figure 1-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



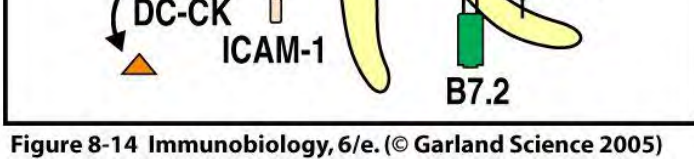


Figure 8-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

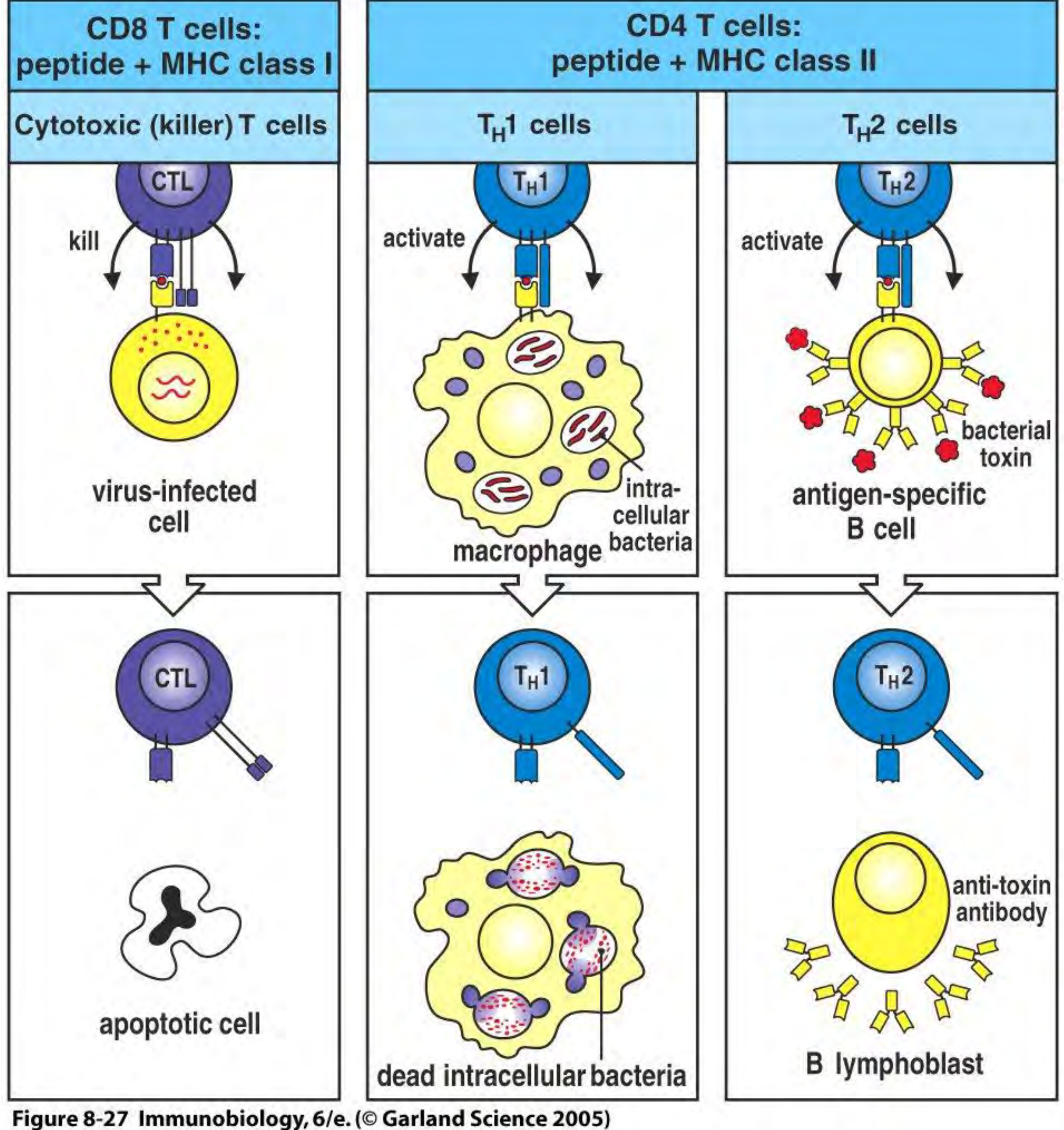


Figure 8-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

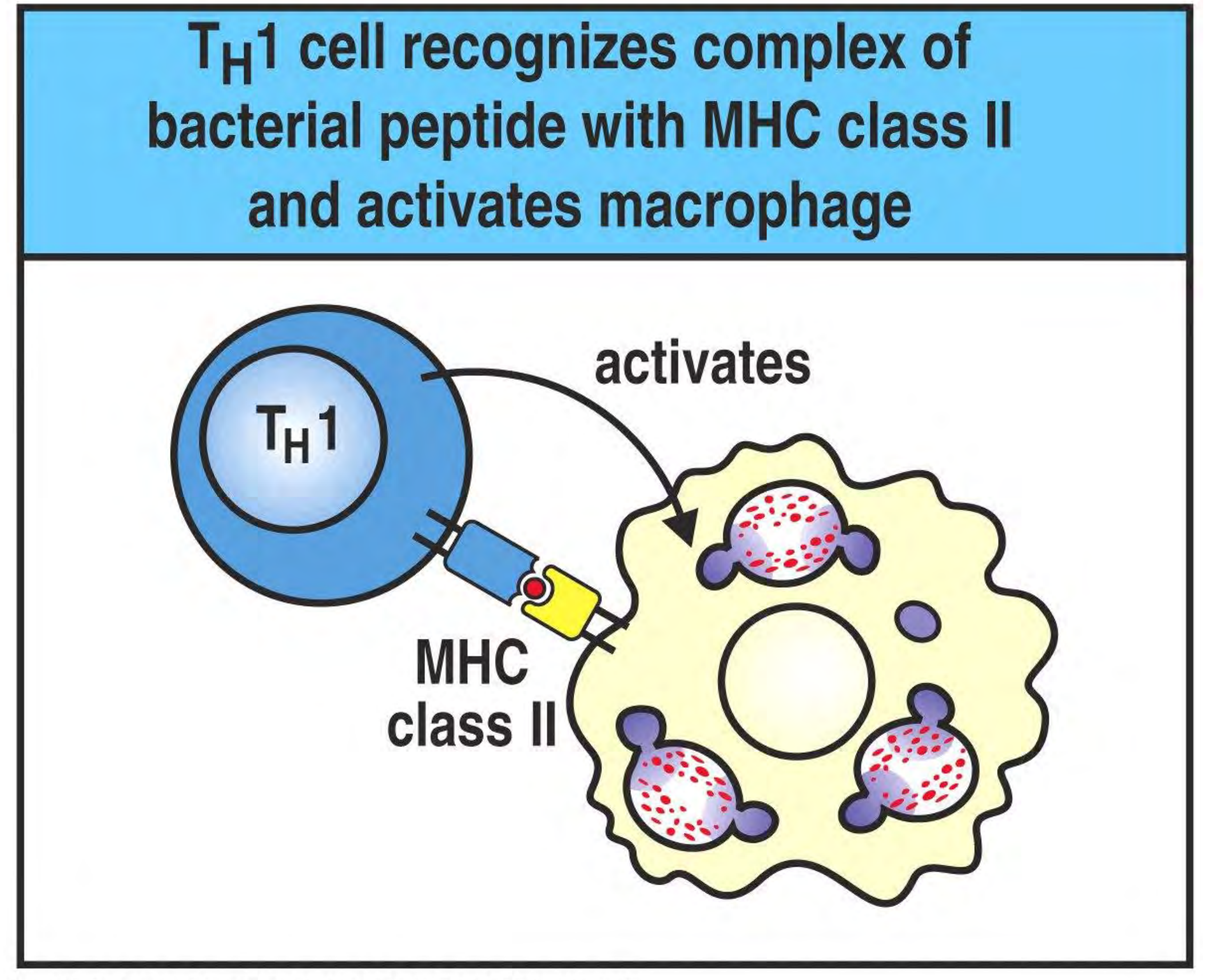


Figure 1-31 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

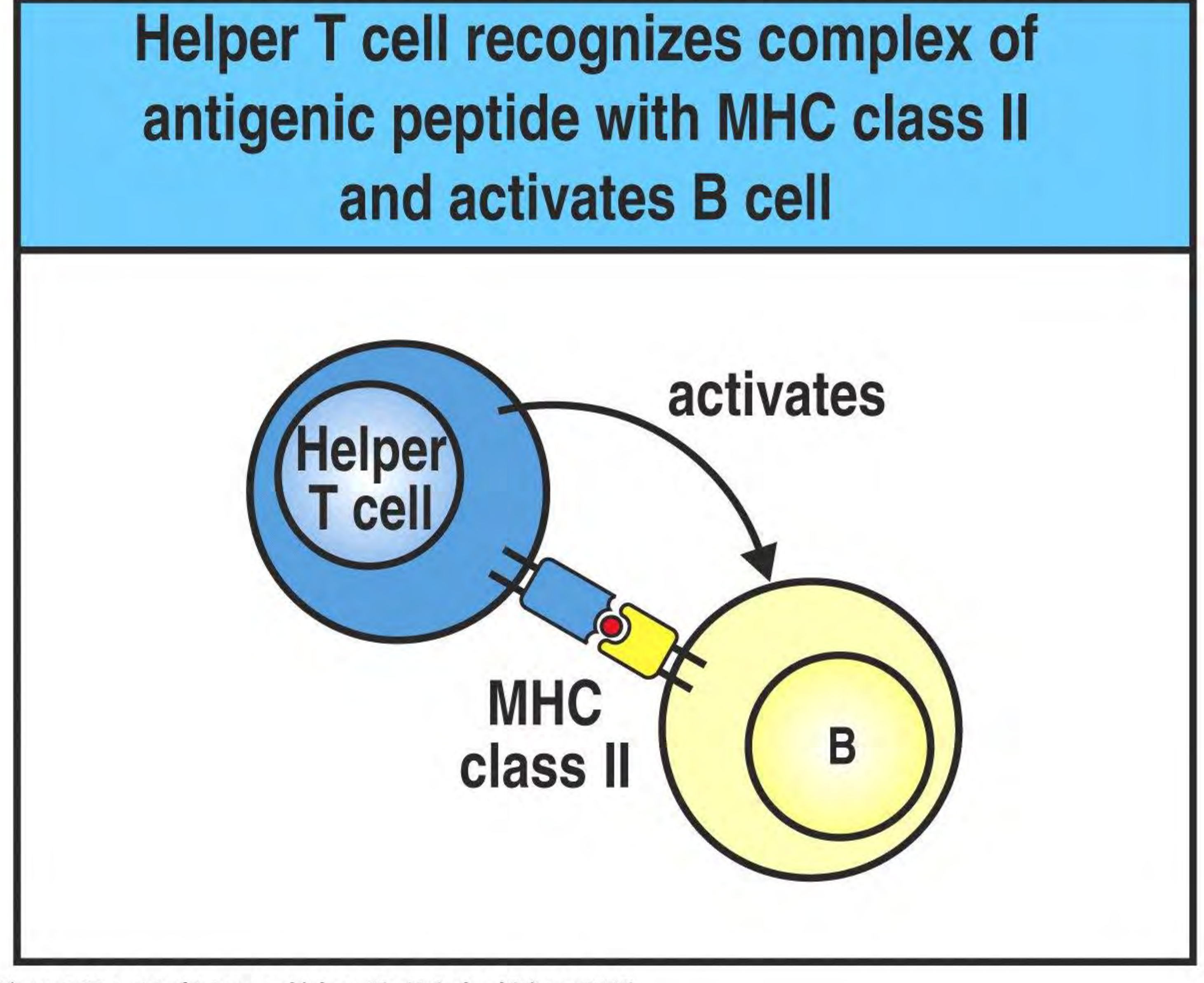
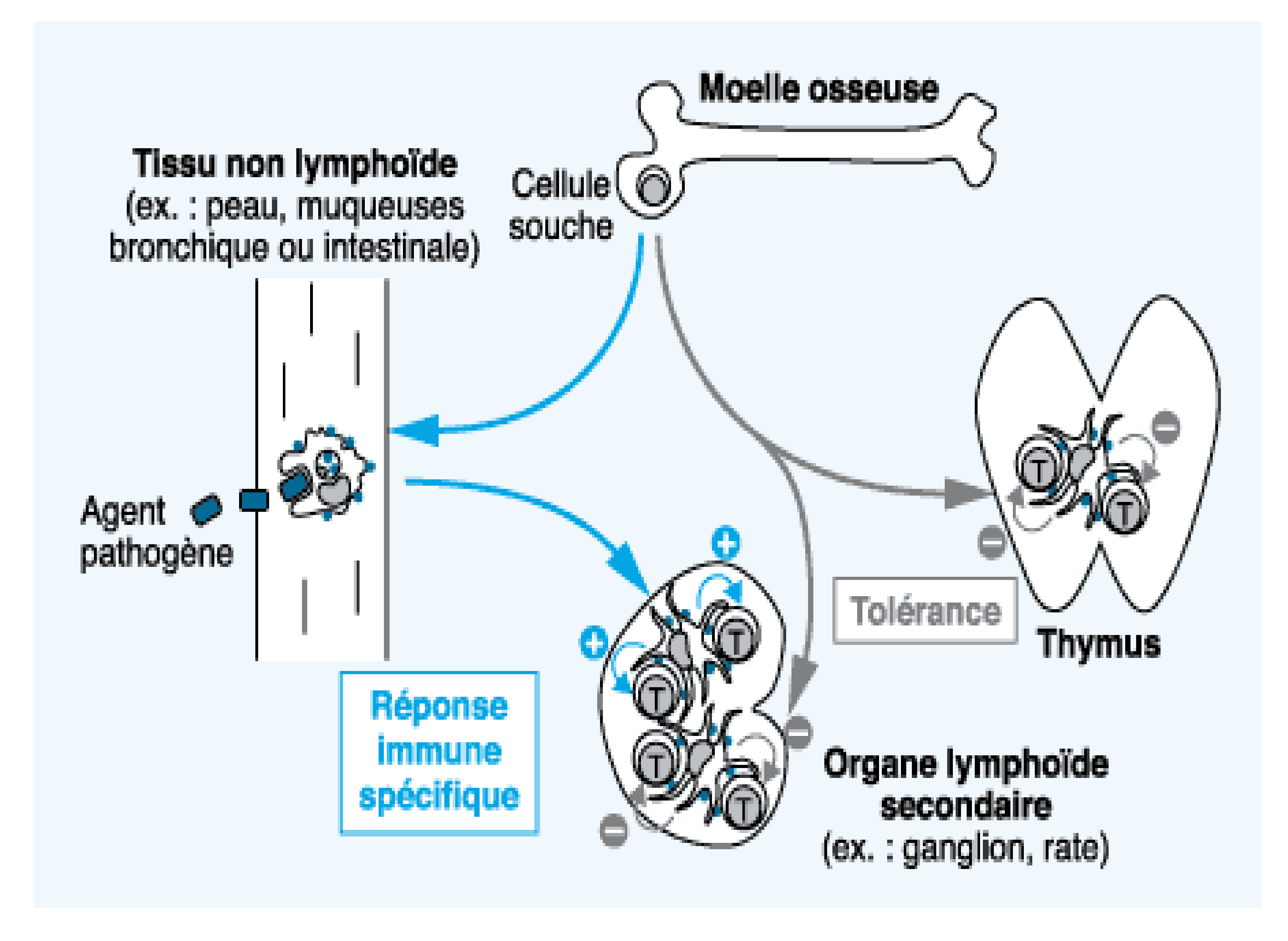
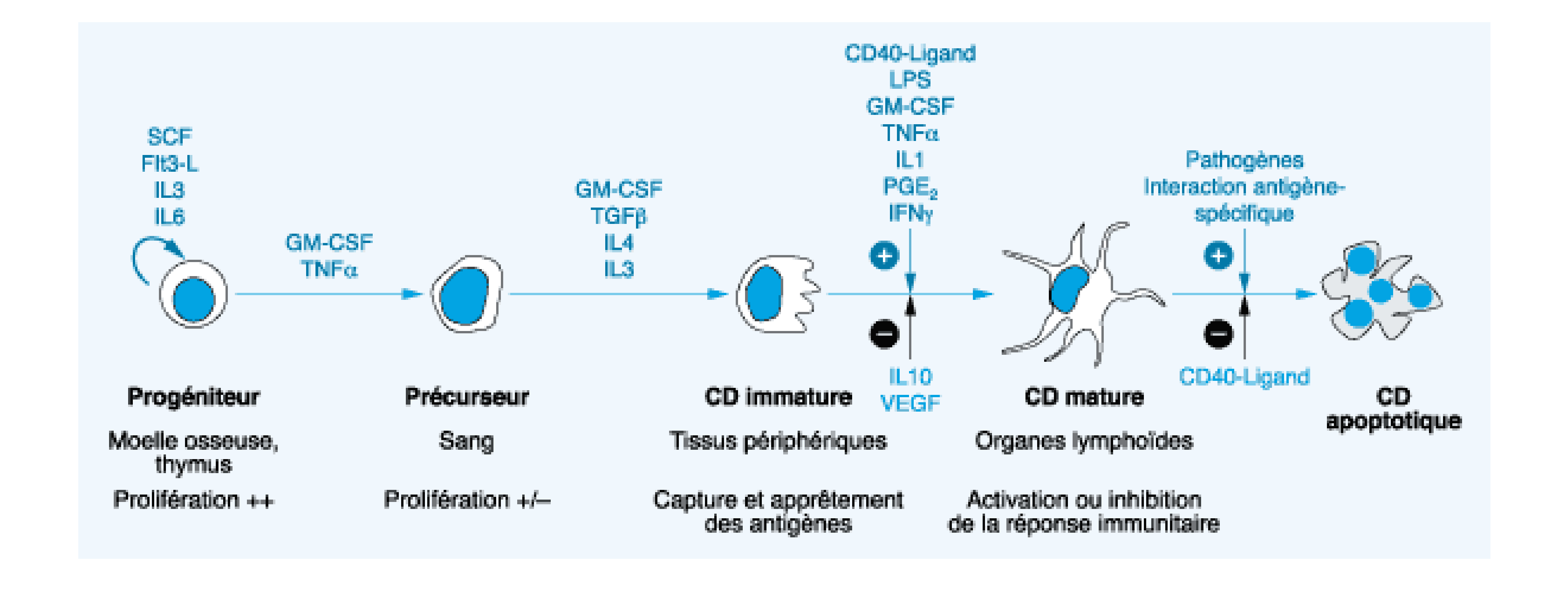


Figure 1-31 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


Moelle osseuse
Tissu non lymphoïde
(ex. : peau, muqueuses
bronchique ou intestinale)
Cellule
souche
Agent
pathogène
T
Tolérance
Thymus
Réponse
immune
spécifique
Organe lymphoïde
secondaire
(ex. : ganglion, rate)


SCF
Flt3-L
IL3
IL6
GM-CSF
TNFα
GM-CSF
TGFβ
IL4
IL3
CD40-Ligand
LPS
GM-CSF
TNFα
IL1
PGE2
IFNγ
IL10
VEGF
Pathogènes
Interaction antigène-spécifique
CD40-Ligand
Progéniteur
Moelle osseuse, thymus
Prolifération ++
Précurseur
Sang
Prolifération +/–
CD immature
Tissus périphériques
Capture et apprêtement des antigènes
CD mature
Organes lymphoïdes
Activation ou inhibition de la réponse immunitaire
CD apoptotique


شكراً
MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.